



Università degli Studi di Firenze

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA
XIX CICLO

“Oncologia e Terapia Medico-Chirurgica nel Distretto Testa-Collo”

Coordinatore Prof. Lucio Rucci

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE
OTO-NEURO-OFTALMOLOGICHE
SEZIONE DI OCULISTICA

Tesi di Dottorato:

**Trattamento dello pterigio recidivato: applicazione di Mitomicina C
intraoperatoria e trapianto di membrana amniotica con colla di
fibrina**

Relatore

Prof. Ugo Menchini

Dottorando

Dr.ssa Claudia Ponchietti

ANNO ACCADEMICO 2005-2006

INDICE

- Introduzione pag. 2
- Obbiettivi pag. 16
- Materiali e metodi pag. 17
- Risultati pag. 21
- Conclusioni pag. 21
- Iconografia pag. 25
- Bibliografia
-
-
-
-
-
-
-
-
-

INTRODUZIONE

Lo pterigio è una proliferazione della congiuntiva che si estende su un'area triangolare dal limbus verso il centro della cornea. Ha origine dalla congiuntiva interpalpebrale, più tipicamente dal lato nasale, ed ha tendenza ad essere bilaterale anche se con crescita asimmetrica.

Dal punto di vista istopatologico lo pterigio è costituito da un epitelio con cellule piatte superficialmente e cilindriche in profondità e con cellule caliciformi nelle pieghe. L'epitelio può mostrare una varietà di alterazioni secondarie come ipercheratosi, acantosi e discheratosi che possono essere evidenziate anche con l'esame citologico. La marcata presenza di acantosi viene considerata un indice di aumentato rischio di recidiva dopo asportazione.

Lo stroma è analogo a quello della congiuntiva con numerose fibre elastiche ed aree di degenerazione ialina, amiloide e cistica.

La cornea posta al davanti dell'apice dello pterigio mostra piccoli rigonfiamenti della membrana di Bowman che tende a frammentarsi. Il tessuto fibroso invade questa area sollevando l'epitelio in basse pieghe ed estendendosi sulla superficie stromale. L'estensione in superficie dello pterigio procede contemporaneamente con la distruzione della Bowman.

All'esame biomicroscopico si presenta come una massa carnosa ben vascolarizzata o come una semplice propaggine della congiuntiva che si estende verso il centro della cornea. Intorno all'apice, se lo pterigio è in fase attiva, si possono osservare aree di irregolarità corneale con infiltrati di colore grigiastro a livello della membrana di Bowman.

La prevalenza maggiore, 5%-10%, si ha nelle aree geografiche calde e soleggiate comprese tra le latitudini 30° Nord e 30° Sud dall'equatore e diminuisce significativamente quanto più ci si allontana da queste zone diventando minima, 0% ed 1,9%, oltre il 40° parallelo (Paesi Scandinavi, Russi, Inghilterra, Canada, Germania). La prevalenza è leggermente maggiore negli uomini rispetto alle donne, è maggiore nelle popolazioni di pelle scura e la sesta decade è quella più interessata.¹

Quando la lesione è piccola e stazionaria, i sintomi possono riassumersi in una modesta sensazione di disagio oculare e talora sensazione di corpo estraneo; talvolta il paziente lamenta solo lieve iperemia e fastidi estetici. Quando lo pterigio cresce verso la zona ottica, può determinare riduzione del campo visivo e dell'acuità visiva sia per la deformazione corneale che induce sia per l'ostacolo al passaggio dei raggi luminosi.

I meccanismi biologici e patogenetici che causano lo pterigio non sono perfettamente conosciuti e le varie teorie eziologiche proposte non chiariscono completamente la natura e l'origine di questa patologia; non esiste una

spiegazione della crescita incostante di questa lesione e non è conosciuto il motivo per cui alcuni pterigi recidivano dopo asportazione mentre altri, dello stesso tipo e sottoposti allo stesso trattamento, non lo fanno.

Le varie teorie patogenetiche non sono ancora riuscite a determinare se il “primum movens” sia un’ alterazione della congiuntiva limbare o un’ alterazione della periferia corneale a livello del limbus.

Secondo la teoria infiammatoria microtraumi ripetuti da stimolazioni ambientali o professionali o la prolungata esposizione ai raggi UV rappresenterebbero uno stimolo infiammatorio sufficiente ad “attivare”, con una infiammazione subclinica, la congiuntiva bulbare che prolifera allo scopo di riparare la lesione.^{2,}

3

La teoria limbare invece ipotizza che un’alterazione a livello delle cellule staminali corneali situate al limbus sia capace di innescare la patologia. Le cellule del limbus infatti regolano la proliferazione dell’epitelio corneale e costituiscono una barriera contro stimoli e patologie provenienti dalla congiuntiva. In seguito a stimoli di varia natura (microtraumi, raggi UV, infezioni, fattori ereditari, ecc.) le cellule limbari potrebbero perdere le loro caratteristiche di barriera e questo potrebbe innescare la proliferazione congiuntivale.⁴

Infine esiste una teoria che propone di considerare lo pterigio come una lesione simil-tumorale.

Infatti, sebbene lo pterigio sia stato sempre classificato tra le patologie degenerative ed iperplastiche primitive della congiuntiva, già in passato alcuni autori avevano proposto di considerarlo come una neoplasia a malignità locale a causa della sua evidente capacità di invadere la cornea distruggendo attivamente l'epitelio, la membrana di Bowman e lo stroma.^{5, 6}

Negli anni novanta Chen e Degrassi separatamente hanno dimostrato con studi in vitro che i fibroblasti prelevati dallo pterigio hanno caratteristiche di crescita simili alle cellule neoplastiche poiché presentano un tasso di proliferazione maggiore e raggiungono una densità cellulare superiore rispetto alle culture di fibroblasti prelevati da congiuntiva normale. Inoltre i fibroblasti prelevati dallo pterigio riescono a proliferare anche in presenza di basse concentrazioni di siero e fattori di crescita (siero fetale bovino al 5%) mentre, nelle stesse condizioni sperimentali, i fibroblasti della congiuntiva normale non sono capaci di formare colonie. Sulla base di questi dati gli autori concludevano che i fibroblasti dello pterigio hanno un fenotipo simil-tumorale.^{7, 8}

Negli stessi anni studi di biologia molecolare hanno rivelato, con l'impiego della PCR, la presenza di genoma virale (herpes simplex, citomegalovirus e papilloma virus umano) nelle cellule dello pterigio.^{9, 10}

Mincione e collaboratori nel 1992 hanno evidenziato che la presenza di genoma del papilloma virus è un reperto comune sia nello pterigio che in neoplasie della superficie oculare.¹¹

Detorakis ha evidenziato nello pterigio anomalie genetiche (perdita di eterozigoti di alcuni loci) e queste alterazioni, riscontrabili anche in altri tipi di neoplasie, possono essere coinvolte nell'alterazione dei processi di crescita e differenziazione cellulari.¹²

Dushku nel 1997 e Weinstein nel 2002 hanno inoltre dimostrato con studi di immunoistochimica la presenza nelle cellule epiteliali dello pterigio di un'accentuata espressione del gene p53; tale alterazione rappresenta un reperto comune in molte neoplasie poiché questo gene è coinvolto nella regolazione del ciclo mitotico, della differenziazione cellulare e dell'apoptosi. L'abnorme presenza di p53 suggerisce che la crescita dello pterigio non sia un semplice processo degenerativo congiuntivale ma possa derivare da una perdita di controllo nella proliferazione cellulare.^{13, 14}

In conclusione, la presenza nello pterigio di numerose caratteristiche comuni con altri tipi di neoplasia e il comportamento clinico di questa lesione hanno portato alcuni autori a considerarlo non più come una semplice degenerazione congiuntivale ma come una neoplasia benigna della superficie oculare.^{12, 15}

La recidiva rappresenta la complicanza più frequente dopo ogni tipo di procedura di rimozione di pterigio e, anche se generalmente non disturba il visus del paziente, spesso causa problemi estetici, irritazione cronica della superficie oculare e soprattutto rappresenta un problema per i trattamenti successivi. Numerosi trattamenti chirurgici e farmacologici sono stati proposti nel corso dei

secoli per questa patologia ma ancora oggi nessuno è in grado di garantire l'assenza di recidive.¹⁶

Il trattamento di questa patologia ha sempre suscitato notevole interesse in campo medico fin dall'antichità. La prima descrizione precisa di una terapia per lo pterigio risale al 1000 a. C. ad opera del medico egiziano Susruta che proponeva una terapia basata sull'uso di sale polverizzato e stimolazione con un ramoscello di palma; quando lo pterigio diventava irritato e gonfio il medico lo strappava con una pinza ed applicava un unguento scarificatore sui residui perché già aveva notato la tendenza della lesione a recidivare. Celso prima (50 d. C.) e Galeno successivamente (131 d. C.) proponevano un trattamento topico con vino bianco ed aceto e scollavano quindi lo pterigio dalla superficie sclerale facendo scorrere un filo.² Dall'antichità fino al XX sono state proposte varie tecniche chirurgiche e l'utilizzo di numerose sostanze con lo scopo non solo di rimuovere la lesione quanto di limitare la frequenza delle recidive.¹⁷

Nel XX secolo infine con il progresso in campo fisico medico e farmacologico si svilupparono nuovi trattamenti che vennero impiegati singolarmente o in associazione con più elaborate tecniche chirurgiche. Nel 1911 Terson impiegò per la prima volta la terapia radiante con raggi X, nel 1936 Amorin propose la diatermocoagulazione, nel 1946 Kamel propose la causticazione sottocongiuntivale con acido carbonico e nel 1957 Haik impiegò la beta-terapia con stronzio-90: queste terapie furono presto abbandonate per gli scarsi risultati ed i numerosi effetti collaterali.

Dall'analisi degli autori del passato possiamo osservare che lo pterigio veniva considerato una patologia a carattere inevitabilmente progressivo e l'intervento veniva eseguito anche nelle forme iniziali nel tentativo di bloccarne la crescita.

La chirurgia ha dimostrato spesso di non essere risolutiva e dopo la rimozione lo pterigio tende a recidivare in un'ampia percentuale che in letteratura varia dal 25 al 35% dei casi ed in genere la lesione recidivata cresce in maniera più aggressiva della precedente.^{16, 18}

In base a queste osservazioni, l'orientamento terapeutico è cambiato ed attualmente l'indicazione all'intervento è in relazione al quadro clinico.

Nel caso di pterigi di piccole dimensioni e stazionari si preferisce una terapia conservativa con lubrificanti topici ed occasionalmente antinfiammatori topici per ridurre la sintomatologia irritativa.

Nel caso invece di pterigi con una crescita progressiva verso l'asse visivo che determinano comparsa di astigmatismo irregolare, limitazioni della motilità oculare, intolleranza alle lenti a contatto, irritazione cronica che non si risolve con la terapia medica e problemi estetici si ha un'indicazione all'intervento.¹⁸

Esiste oggi una buona concordanza tra i vari autori per quanto riguarda le indicazioni all'intervento ma vi è discordanza sui trattamenti più idonei ed alcuni protocolli chirurgici e farmacologici sono ancora in fase di valutazione clinica.

La scelta della tecnica dipende dall'obiettivo che si vuole raggiungere e dalla gravità del quadro clinico.

Gli interventi per la rimozione dello pterigio si distinguono in due principali categorie:

Interventi di escissione semplice

Sono interventi riservati solo ai casi di piccoli pterigi stazionari che interessano marginalmente la cornea e richiedono asportazione per problemi estetici o fastidi con le lenti a contatto. La tecnica, descritta da Scarpa nel 1802, si basa sulla rimozione della testa dal limbus e dalla periferia corneale e sulla ampia rimozione del piccolo corpo dello pterigio estendendosi fino al fornice.¹⁷ La riparazione della congiuntiva avviene con il semplice accostamento e sutura dei margini congiuntivali.

Interventi di sbarramento contro le recidive

Questi interventi trovano indicazione nei casi di pterigi primari o recidivati che presentano una progressione verso la zona ottica corneale; vengono impiegate tecniche chirurgiche più elaborate che non solo rimuovono il tessuto dello pterigio ma cercano anche di creare a livello del limbus uno “sbarramento” meccanico o biologico contro le recidive.

La barriera viene creata mediante innesti di lembi mucosi o di tessuto corneale, posti al limbus o nella periferia corneale, oppure mediante una inibizione della mitosi fibroblastica con farmaci antitumorali applicati sulla sclera nuda dopo la rimozione dello pterigio.

In questo tipo di interventi la tecnica di riferimento è l'autotrapianto congiuntivale descritto da Kenyon nel 1985 e viene considerata il trattamento di elezione per l'asportazione di pterigi estesi.²⁰ Le percentuali di recidiva dello pterigio con tale tecnica variano in letteratura dal 2% al 35%.¹⁶

Negli anni recenti è stato proposto l'uso della membrana amniotica al posto della congiuntiva autologa, con tecnica analoga all'intervento di autotrapianto congiuntivale.¹⁹⁻²¹ La membrana amniotica trova indicazione nella chirurgia della superficie oculare perché è particolarmente ricca di fattori di crescita, promuove la riepitelizzazione e riduce la fibrosi e l'infiammazione. Il suo impiego nella chirurgia dello pterigio ha il vantaggio di evitare i traumatismi provocati dal prelievo del lembo di congiuntiva per il trapianto e di risparmiare tessuto congiuntivale utile nel caso di pazienti destinati successivamente ad una chirurgia filtrante per glaucoma o nei casi di pterigio bilaterale.

I risultati riportati in letteratura su questa metodica sono contrastanti. Secondo alcuni autori, come Ma, Tananuvat e Luanratanakor, si verifica un notevole aumento delle recidive^{20, 22, 23} mentre secondo altri^{21, 24} si hanno percentuali analoghe o persino migliori rispetto all'autotrapianto di congiuntiva; Solomon e colleghi hanno riportato un tasso di recidive del 9,5% con l'impiego della membrana amniotica senza terapia adiuvante negli pterigi recidivati.²⁵

In generale, anche se mancano linee guida specifiche, il trattamento di riferimento per lo pterigio resta l'autotrapianto congiuntivale mentre il trapianto di membrana amniotica, in genere associata a terapia adiuvante, viene riservato alle recidive dove sembra dare migliori risultati.^{26, 27}

E' inoltre da segnalare che negli anni più recenti è stato proposto, per la chirurgia della superficie oculare, l'impiego di colle tissutali al posto delle suture negli interventi per pterigio.

Nella chirurgia dello pterigio l'impiego della colla di fibrina garantisce risultati sovrapponibili alla chirurgia tradizionale e permette di accorciare i tempi chirurgici ed inoltre riduce le possibili complicanze legate alla presenza del filo di sutura e diminuisce il fastidio oculare lamentato dal paziente nel post-operatorio.²⁸⁻³⁰

Data l'alta frequenza di recidive che caratterizza questa patologia, Nel tentativo di ridurre tale complicanza, sono state proposte anche varie terapie adiuvanti con antimetaboliti.

L'impiego di farmaci antimitotici per il trattamento dello pterigio risale agli anni '60 e negli anni sono stati sperimentati vari farmaci antineoplastici con diversi protocolli di trattamento intra- e post-operatorio. Tra tutte le sostanze sperimentate la Mitomicina C è quella che ha fornito risultati migliori con minori effetti collaterali e complicanze ed attualmente è considerata il farmaco di scelta.

Impiego della Mitomicina C in oftalmologia

La Mitomicina C è ampiamente impiegata come farmaco chemioterapico a livello sistemico, sia in mono che in polichemioterapia, per il trattamento di neoplasie maligne a livello di vari organi.

Negli ultimi 20 anni si è andato progressivamente consolidando l'impiego topico della Mitomicina C come terapia adiuvante nella chirurgia oculare e degli annessi.³¹

I vantaggi della Mitomicina in questo campo, rispetto ad altri farmaci antineoplastici, derivano dalla dimostrazione in vitro che questa sostanza possiede sui fibroblasti oculari un'attività inibente 2,5 volte maggiore rispetto agli altri tessuti del corpo.³¹ La Mitomicina C è un agente alchilante in quanto contiene tre gruppi capaci di formare legami irreversibili tra le due catene del DNA e questi legami impediscono la replicazione e la mitosi cellulare.

L'alchilazione si può verificare in qualsiasi fase del ciclo cellulare ma è maggiormente attiva durante la sintesi del DNA.

La marcata attività in campo oftalmologico trova spiegazione nel fatto che in condizioni aerobiche, come sulla superficie oculare, i metaboliti intermedi della Mitomicina reagiscono con l'ossigeno molecolare formando radicali liberi; in questo modo la Mitomicina esplica non solo la sua caratteristica azione alchilante ma anche un'azione citotossica, grazie alla perossidazione lipidica, e porta un ulteriore danno a livello del DNA e delle proteine.³¹

Nakamura nel 1994 e Frucht nel 1996 hanno dimostrato che la crescita di fibroblasti dello pterigio in coltura trattati con Mitomicina C allo 0,02% ed allo 0,04% risulta inibita del 50% dopo 5 minuti di esposizione al farmaco.^{32, 33}

Attualmente la Mitomicina C viene impiegata principalmente per inibire il processo di cicatrizzazione della incisione chirurgica dopo molti interventi oftalmologici come la chirurgia filtrante per glaucoma, gli interventi sulle vie lacrimali, e la chirurgia refrattiva.³¹

I due settori oftalmologici in cui la questo farmaco trova più largo impiego sono la chirurgia delle neoplasie della superficie oculare e la chirurgia dello pterigio.

Frucht-Pery e Rozenman per primi nel 1994 descrissero l'uso di Mitomicina c nelle neoplasie intraepiteliali. La somministrazione topica di Mitomicina allo 0,02% per 2 settimane si dimostrò efficace nel trattamento di neoplasie corneali intraepiteliali che coinvolgevano l'asse visivo.³⁴

Da allora numerosi studi hanno confermato l'efficacia della Mitomicina C, impiegata alla concentrazione di 0,02-0,04%, nel trattamento delle neoplasie squamose della superficie oculare.²⁹⁻³²

Tutti gli studi concordano che anche piccole dosi di Mitomicina abbassano significativamente il tasso di recidiva dopo asportazione della lesione.²⁹⁻³²

In genere le complicanze sono lievi e transitorie e comprendono irritazione oculare, iperemia congiuntivale, edema corneale, iperlacrimazione, cheratopatia puntata e blefarospasmo. Le complicanze più significative sono rappresentate da un deficit di cellule staminali e dalla stenosi del puntino lacrimale.³⁵⁻³⁶

Impiego della Mitomicina C nel trattamento dello pterigio

Nel 1967 Murakami e collaboratori riportarono l'uso di Mitomicina C allo 0,04% nella chirurgia dello pterigio con buoni risultati clinici e con riduzione delle recidive.³⁷ Successivamente molti lavori scientifici hanno confermato i risultati positivi con differenti protocolli di trattamento e con concentrazioni diverse.

Attualmente la Mitomicina C è considerata l'antimitotico di prima scelta nella chirurgia dello pterigio.³¹

In letteratura l'impiego della Mitomicina C è indicato in casi di pterigio molto infiammato con ampia vascolarizzazione ed interessamento corneale maggiore di 1 mm, pterigio con precedente recidiva, pterigio in soggetti a rischio per razza o con età minore di 30 anni.

Esistono due possibili protocolli di trattamento: intra-operatorio e post-operatorio.

Nel trattamento intra-operatorio viene eseguita una tecnica di denudazione sclerale e la Mitomicina alla concentrazione di 0,02%-0,04% viene applicata sulla sclera antistante al limbus con una spugnetta imbevuta tenuta a contatto per 3-5 minuti. Il protocollo più utilizzato è la somministrazione intra-operatoria di farmaco allo 0,02% applicato per 3 minuti. L'applicazione intra-operatoria di Mitomicina C associata all'escissione chirurgica dello pterigio permette di avere risultati soddisfacenti con tassi di recidiva che variano in letteratura dal 2,9% di Rubinfeld e Stein al 12,5% di Mastropasqua.^{31, 38-42}

I trattamenti post-operatori invece prevedono la somministrazione nel periodo post-operatorio di colliri contenenti Mitomicina a concentrazioni comprese tra 0,01% ed 0,1% ed con un numero di somministrazioni che varia dalle 2 alle 4 volte al giorno per periodi di 5-14 giorni.

Nei protocolli post-operatori le percentuali di recidiva sono molto più variabili e comprese tra lo 0% ed il 38%.^{40, 43, 42}

Le complicanze legate ai vari tipi di trattamento sono tutte da attribuire direttamente o indirettamente alla capacità del farmaco di inibire i processi riparativi.

In letteratura la complicanza più frequente è il rallentamento della riepitelizzazione corneale che si manifesta con una cheratite puntata; sono possibili anche zone di assottigliamento e dell'epitelio adiacenti alla zona trattata.

Nell'uso intra-operatorio le complicanze gravi sono eccezionali mentre nei protocolli post-operatori sono state segnalate anche comparsa di glaucoma e cataratta e necrosi della sclera probabilmente per una inappropriata gestione della terapia da parte dei pazienti.^{44,45, 46}

OBBIETTIVI

Abbiamo sottoposto 19 pazienti con pterigio già recidivato ad un protocollo chirurgico rappresentato da un intervento di denudazione sclerale con innesto di membrana amniotica ed applicazione intra-operatoria di Mitomicina C. L'innovazione della nostra tecnica è stata rappresentata dall'aggiungere a questo protocollo chirurgico, già validato dalla letteratura, l'utilizzo della colla di fibrina al posto del tradizionale filo di sutura. Anche l'impiego della colla di fibrina nella chirurgia dello pterigio è una tecnica già descritta nella chirurgia dello pterigio ma nei lavori pubblicati è stata impiegata solo nel trapianto congiuntivale. Il nostro è il primo lavoro che associa il trapianto di membrana amniotica e l'applicazione Mitomicina C con la colla di fibrina.

Lo scopo del nostro lavoro ,con follow-up a 6 mesi, è stato verificare l'efficacia e la sicurezza di questa nuova procedura confrontandola con i dati già pubblicati da altri autori. Abbiamo voluto studiare la stabilità del trapianto, il tasso di recidive ed il confort del paziente nel post-operatorio. Analizzando questi aspetti, abbiamo voluto verificare se la nuova tecnica è confrontabile per quanto riguarda la frequenza di recidive con quelle già validate e se l'assenza di suture comporta particolari vantaggi o complicanze nel decorso post-operatorio.

MATERIALI E METODI

Tra dicembre 2004 e gennaio 2006 tutti i pazienti giunti alla nostra osservazione che presentavano pterigio recidivato sono stati inseriti nello studio. Abbiamo ottenuto un campione di 19 pazienti (12 uomini ed 7 donne) con un'età compresa tra i 38 ed i 79 anni. Sono stati esclusi pazienti con cattive condizioni di salute generale, diabete, malattie del collagene, patologie vascolari e patologie oculari.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita oculistica completa e tutti avevano già subito almeno un precedente intervento per pterigio (range 1-4) come minimo 6 mesi prima della nostra visita (range 6-397; media 76+/-95).

In 15 pazienti lo pterigio giunto alla nostra osservazione era recidivato una volta, in 3 pazienti era la seconda recidiva ed in un paziente era la quarta recidiva. Diciotto pazienti avevano subito i precedenti interventi di rimozione dello pterigio in altra sede ed un paziente era stato operato la prima volta presso la nostra struttura un anno prima.

In tutti i casi lo pterigio era in sede nasale ed è stata misurata la sua lunghezza sopra la cornea ed è stata annotato il grado di vascolarizzazione.

Le lesioni sono state documentate fotograficamente prima e ad 1, 3 e 6 mesi dopo il trattamento chirurgico, previo consenso del paziente (fig.1-13).

Tutti i pazienti sono stati ricoverati in regime di Day-Surgery presso la nostra clinica e sono stati operati dallo stesso chirurgo. E' stata impiegata una tecnica di denudamento sclerale con applicazione di Mitomicina C e trapianto di membrana amniotica fissata con colla di fibrina.

MATERIALI E METODI

Tra dicembre 2004 e gennaio 2006 tutti i pazienti giunti alla nostra osservazione che presentavano pterigio recidivato sono stati inseriti nello studio. Abbiamo ottenuto un campione di 19 pazienti (12 uomini ed 7 donne) con un'età compresa tra i 38 ed i 79 anni. Sono stati esclusi pazienti con cattive condizioni di salute generale, diabete, malattie del collagene, patologie vascolari e patologie oculari.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita oculistica completa e tutti avevano già subito almeno un precedente intervento per pterigio (range 1-4) come minimo 6 mesi prima della nostra visita (range 6-397; media 76+/-95).

In 15 pazienti lo pterigio giunto alla nostra osservazione era recidivato una volta, in 3 pazienti era la seconda recidiva ed in un paziente era la quarta recidiva. Diciotto pazienti avevano subito i precedenti interventi di rimozione dello pterigio in altra sede ed un paziente era stato operato la prima volta presso la nostra struttura un anno prima.

In tutti i casi lo pterigio era in sede nasale ed è stata misurata la sua lunghezza sopra la cornea ed è stata annotato il grado di vascolarizzazione.

Le lesioni sono state documentate fotograficamente prima e ad 1, 3 e 6 mesi dopo il trattamento chirurgico, previo consenso del paziente (fig.1-13).

Tutti i pazienti sono stati ricoverati in regime di Day-Surgery presso la nostra clinica e sono stati operati dallo stesso chirurgo. E' stata impiegata una tecnica di denudamento sclerale con applicazione di Mitomicina C e trapianto di membrana amniotica fissata con colla di fibrina.

L'intervento chirurgico è stato effettuato in anestesia locale sottocongiuntivale con una miscela di Carbocaina e Marcaina.

E' stata eseguita un'ampia rimozione dello pterigio dall'apice fino al fornice ponendo particolare cura nella rimozione del tessuto fibroso sottocongiuntivale, da cui originano le recidive, fino ad arrivare alla denudazione sclerale ed è stata bene esposta la sclera intorno la limbus.

Un asciughino delle dimensioni di 3x4 mm è stato imbevuto con una soluzione di Mitomicina C allo 0,02% ed è stato applicato sulla sclera denudata e mantenuto a contatto per 3 minuti. Dopo il trattamento la superficie sclerale è stata lavata per 5 minuti con soluzione salina.

Invece delle suture tradizionali è stata usata la colla di fibrina Tissucol Duo (Baxter AG, Vienna, Austria). Il kit è composto da due siringhe: una contenente trombina ed una contenente una soluzione di fattore XIII, plasminogeno, fibrina e fibronectina.

Nell'area di sclera denudata sono state quindi applicate alcune gocce di trombina e sulla membrana amniotica sono state applicate alcune gocce della soluzione di tromboplastina. La membrana amniotica è stata ribaltata ed appoggiata sulla sclera denudata con membrana basale rivolta verso l'alto ed è stata spianata con un uncino da muscolo in modo da favorire l'adesione della colla e da facilitare la rimozione della colla in eccesso. Questo procedimento ha permesso di evitare di suturare la membrana amniotica alla sclera.

Nel periodo postoperatorio è stato impiegato un'associazione antibiotico-cortisone (tobramicina-desametasone, TobraDex, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX) 4 volte al giorno per 15 giorni e lacrime artificiali (acido ialuronico,

Hyalistil monodose, SIFI, Catania, Italia) 3 volte al giorno e successivamente desametasone collirio monodose a scalare (3 volte al giorno per 1 mese, 2 volte al giorno per 1 mese e 1 volta al giorno per 2 mesi) e lacrime artificiali (acido ialuronico) 2 volte al giorno.

Le visite di follow-up sono state programmate ad 1, 7, 30, 60 e 90, 120 e 180 giorni e ad un anno dall'intervento ed è stato consigliato di ripetere un controllo annuale.

Nella nostra casistica, quattro pazienti sono già giunti a 2 anni di follow-up.

Ad ogni controllo è stata valutata la tensione oculare ed è stata ispezionata la morfologia del trapianto di membrana amniotica. Il primo giorno dopo l'intervento, a 30 giorni ed a 180 giorni è stato sottoposto un questionario ai pazienti per valutare la loro sensazione del decorso post-operatorio. Il questionario investigava i sintomi di dolore, sensazione di corpo estraneo, lacrimazione, fastidio con domande a risposta multipla (questionario allegato).

La valutazione finale sul risultato dell'intervento è stata data dopo 6 mesi e sono stati usati i criteri proposti da Prabhasawat e da Solomon.^{21, 27}

I casi in cui la sede dell'intervento ha riacquisito e mantenuto un aspetto normale o dove sono stati evidenziati solo sottili vasi episclerali nella sede dell'escissione sono stati considerati come successi della procedura.

Sono state classificate come successi parziali le recidive congiuntivali in cui il tessuto fibrovascolare ha ripreso a proliferare nella sede dell'intervento dirigendosi verso il limbus ma non ha invaso la cornea. I casi di recidiva corneale

con proliferazione fibrovascolare che invade la cornea sono stati definiti come insuccessi.

MATERIALI E METODI

Tra dicembre 2004 e gennaio 2006 tutti i pazienti giunti alla nostra osservazione che presentavano pterigio recidivato sono stati inseriti nello studio. Abbiamo ottenuto un campione di 19 pazienti (12 uomini ed 7 donne) con un'età compresa tra i 38 ed i 79 anni. Sono stati esclusi pazienti con cattive condizioni di salute generale, diabete, malattie del collagene, patologie vascolari e patologie oculari.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita oculistica completa e tutti avevano già subito almeno un precedente intervento per pterigio (range 1-4) come minimo 6 mesi prima della nostra visita (range 6-397; media 76+/-95).

In 15 pazienti lo pterigio giunto alla nostra osservazione era recidivato una volta, in 3 pazienti era la seconda recidiva ed in un paziente era la quarta recidiva. Diciotto pazienti avevano subito i precedenti interventi di rimozione dello pterigio in altra sede ed un paziente era stato operato la prima volta presso la nostra struttura un anno prima.

In tutti i casi lo pterigio era in sede nasale ed è stata misurata la sua lunghezza sopra la cornea ed è stata annotato il grado di vascolarizzazione.

Le lesioni sono state documentate fotograficamente prima e ad 1, 3 e 6 mesi dopo il trattamento chirurgico, previo consenso del paziente (fig.1-13).

Tutti i pazienti sono stati ricoverati in regime di Day-Surgery presso la nostra clinica e sono stati operati dallo stesso chirurgo. E' stata impiegata una tecnica di

denudamento sclerale con applicazione di Mitomicina C e trapianto di membrana amniotica fissata con colla di fibrina.

L'intervento chirurgico è stato effettuato in anestesia locale sottocongiuntivale con una miscela di Carbocaina e Marcaina.

E' stata eseguita un'ampia rimozione dello pterigio dall'apice fino al fornice ponendo particolare cura nella rimozione del tessuto fibroso sottocongiuntivale, da cui originano le recidive, fino ad arrivare alla denudazione sclerale ed è stata bene esposta la sclera intorno la limbus.

Un asciugino delle dimensioni di 3x4 mm è stato imbevuto con una soluzione di Mitomicina C allo 0,02% ed è stato applicato sulla sclera denudata e mantenuto a contatto per 3 minuti. Dopo il trattamento la superficie sclerale è stata lavata per 5 minuti con soluzione salina.

Invece delle suture tradizionali è stata usata la colla di fibrina Tissucol Duo (Baxter AG, Vienna, Austria). Il kit è composto da due siringhe: una contenente trombina ed una contenente una soluzione di fattore XIII, plasminogeno, fibrina e fibronectina.

Nell'area di sclera denudata sono state quindi applicate alcune gocce di trombina e sulla membrana amniotica sono state applicate alcune gocce della soluzione di tromboplastina. La membrana amniotica è stata ribaltata ed appoggiata sulla sclera denudata con membrana basale rivolta verso l'alto ed è stata spianata con un uncino da muscolo in modo da favorire l'adesione della colla e da facilitare la rimozione della colla in eccesso. Questo procedimento ha permesso di evitare di suturare la membrana amniotica alla sclera.

Nel periodo postoperatorio è stato impiegato un'associazione antibiotico-cortisone (tobramicina-desametasone, TobraDex, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX) 4 volte al giorno per 15 giorni e lacrime artificiali (acido ialuronico, Hyalistil monodose, SIFI, Catania, Italia) 3 volte al giorno e successivamente desametasone collirio monodose a scalare (3 volte al giorno per 1 mese, 2 volte al giorno per 1 mese e 1 volta al giorno per 2 mesi) e lacrime artificiali (acido ialuronico) 2 volte al giorno.

Le visite di follow-up sono state programmate ad 1, 7, 30, 60 e 90, 120 e 180 giorni e ad un anno dall'intervento ed è stato consigliato di ripetere un controllo annuale.

Nella nostra casistica, quattro pazienti sono già giunti a 2 anni di follow-up.

Ad ogni controllo è stata valutata la tensione oculare ed è stata ispezionata la morfologia del trapianto di membrana amniotica. Il primo giorno dopo l'intervento, a 30 giorni ed a 180 giorni è stato sottoposto un questionario ai pazienti per valutare la loro sensazione del decorso post-operatorio. Il questionario investigava i sintomi di dolore, sensazione di corpo estraneo, lacrimazione, fastidio con domande a risposta multipla (questionario allegato).

La valutazione finale sul risultato dell'intervento è stata data dopo 6 mesi e sono stati usati i criteri proposti da Prabhasawat e da Solomon.^{21, 27}

I casi in cui la sede dell'intervento ha riacquisito e mantenuto un aspetto normale o dove sono stati evidenziati solo sottili vasi episclerali nella sede dell'escissione sono stati considerati come successi della procedura.

Sono state classificate come successi parziali le recidive congiuntivali in cui il tessuto fibrovascolare ha ripreso a proliferare nella sede dell'intervento dirigendosi verso il limbus ma non ha invaso la cornea. I casi di recidiva corneale con proliferazione fibrovascolare che invade la cornea sono stati definiti come insuccessi.

CONCLUSIONI

Lo scopo principale di ogni protocollo terapeutico per lo pterigio è rappresentato dalla completa asportazione della lesione e dalla riduzione del rischio di recidiva locale cercando di mantenere una buona qualità della superficie oculare.

Nel nostro studio abbiamo trattato tutti casi che avevano avuto già almeno una recidiva associando il trapianto di membrana amniotica con l'applicazione intra-operatoria di Mitomicina C, come già riportato da altri autori.

Con questo protocollo abbiamo ottenuto un tasso di recidiva congiuntivale del 10,5% e di recidiva corneale del 5,2%. Tali percentuali sono sovrapponibili a quelle riportate in letteratura e che variano dal 2,9% di Rubinfeld e Stein al 12,5% di Mastropasqua.¹⁶

La novità nel nostro protocollo terapeutico consiste nell'aver utilizzato la colla di fibrina al posto delle suture per fissare la membrana amniotica alla sclera.

Il bioadesivo ci ha permesso di ridurre i tempi chirurgici garantendo la buona adesione e la stabilità del frammento di membrana amniotica sulla superficie oculare. L'assenza di suture inoltre ha limitato nel post-operatorio la reazione infiammatoria ed il fastidio locale.

Allo stato attuale delle conoscenze, si ritiene che lo stesso trauma chirurgico e la conseguente flogosi post-operatoria siano capaci di attivare i fibroblasti sottocongiuntivali; questo innesca la proliferazione dei fibroblasti stessi e delle

cellule endoteliali, la deposizione di matrice extracellulare, la neovascolarizzazione ed in ultimo la recidiva dello pterigio.²⁰

Per questo motivo, dopo la rimozione dello pterigio, è necessario usare una terapia adiuvante o il trapianto di membrana amniotica che riducono l'iperproliferazione fibroblastica ed il conseguente rischio di recidiva. La Mitomicina C riduce la proliferazione fibroblastica grazie alle sue proprietà alchilanti mentre il trapianto di membrana amniotica probabilmente agisce come modulatore della cicatrizzazione e ripristina la barriera limbare.^{16, 20}

Nei trattamenti in cui si associano l'impiego di Mitomicina C e della membrana amniotica probabilmente, come ipotizzato in letteratura, vengono ad essere combinate insieme le proprietà antiproliferative del farmaco con l'inibizione da contatto esercitata dal tessuto trapiantato ed unito alle sue proprietà antiangiogenetiche, antiflogistiche ed antifibrotiche.

Nel nostro protocollo abbiamo deciso di fissare il trapianto di membrana amniotica con colla di fibrina invece che con suture. Volevamo verificare se l'uso del bioadesivo comportava qualche variazione in termini di recidive e nel decorso post-operatorio.

Inoltre, se la flogosi post-operatoria è il "primum movens" per l'innescò del processo di recidiva, il bioadesivo, eliminando lo stimolo irritativo dato dalla sutura, potrebbe contribuire a ridurre l'attivazione fibroblastica. I nostri risultati attualmente evidenziano solo un miglior decorso post-operatorio in termini di irritazione oculare e di disagio per il paziente ma non mettono in luce un vantaggio in termini di riduzione di recidive.

I risultati ottenuti sono molto promettenti perché le complicanze postoperatorie sono assenti e le recidive sono rare. Una casistica più ampia ed un follow-up più esteso sono necessari per verificare se l'impiego della colla di fibrina possa contribuire a ridurre la frequenza di recidive e per poter trarre risultati statisticamente più significativi relativi alla nostra procedura.

BIBLIOGRAFIA

1. Panchapakesan J, Hourihan F, Mitchell P Prevalence of pterygium and pinguecula: the Blue Mountains Eye Study – Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology 1998; 26 Suppl 1:S2-5
2. Hirst LW The treatment of pterygium – Survey of Ophthalmology 2003; 48: 145-180
3. Duke-Helder S Pterygium – Duke-Helder. Diseases of the outer eye. Conjunctiva. In: System of Ophthalmology, vol 8; pt 1, St Louis, C. V Mosby, 1965: 573-585
4. Dushku N, Reid TW Immunohistochemical evidence that human pterygia originate from an invasion of vimentin-expressing altered limbal epithelial basal cells – Current Eye Research 1994; 13: 437-481
5. Kamel S Pterygium. Its nature and a new line of treatment – British Journal of Ophthalmology 1946; 30: 549-563
6. Peckar CO the aetiology and histopathogenesis of pterygium. A review of the literature and a hypothesis – Documenta Ophthalmologica 1972; 3: 141-157
7. Chen JK, Tsai RJ, Linn SS. Fibroblasts isolated from human pterygia exhibit transformed cell characteristics. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1994; 30A: 243-248
8. Degrassi M, Piantanida A, Nucci P. Unexpected histological findings in pterygium. *Optom Vis Sci* 1993; 70: 1058-106
9. Spandidos DA, Xinarianos G, Ergazaki M, *et al.* The presence of herpesvirus in pterygium. *Int J Oncol* 1994; 5: 749-752
10. Varinli S, Varinli I, Koksali Erkisi M, *et al.* Human papillomavirus in pterygium. *Cent Afr J Med* 1994; 40: 24-26

- 11.Mincione GP, Taddei GL, Wolovsky M, et al. Detection of human papillomavirus (HPV) DNA type 6/11 in a conjunctival papilloma by in situ hybridization with biotinylated probes. *Pathologica* 1992; 84: 483-488
- 12.Detorakis ET, Sourvinos G, Tsampralakis J et al. Evaluation of loss of heterozygosity and microsatellite instability in human pterygium: clinical correlations - *British Journal of Ophthalmology* 1998; 82: 1324-1328
- 13.Dushku N, Reid TW P53 expression in altered limbal basal cells of pingueculae, pterygia, and limbal tumors – *Current Eye Research* 1997; 16: 1179-1192
- 14.Weinstein O, Rosenthal G, Zirkin H et al. Overexpression of p53 tumor suppressor gene in pterygia - *Eye* 2002 ; 16: 619-621
- 15.Spandidos DA, Sourvinos G, Kiaris H, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in human pterygia. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 493-496
- 16.Hui-Kang Ma D, See LC, Hwang YS et al. Comparison of amniotic membrane graft alone or combined with intraoperative mitomycin C to prevent recurrence after excision of recurrent pterigia – *Cornea* 2005; 24: 141-150
- 17.Rosenthal JW Chronology of pterygium therapy - *Am J Ophthalmol* 1953; 36: 1601-1616
- 18.Gans L. Surgical treatment of pterygium. In: Belin MW, ed. *Focal points. Clinical modules for ophthalmologists*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1996: Vol XIV, Number 12
- 19.Prabhasawat P, Barton K, Burkett G et al. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision – *Ophthalmology* 1997; 104: 974-985

- 20.Ma DH, See LC, Lian S et al Amniotic membrane graft for primary pterygium: comparison with conjunctival autograft and topical mitomycin C treatment – British Journal of Ophthalmology 2000; 84: 973-978
- 21.Ti SE, Tseng SC Management of primary and recurrent pterygium using amniotic membrane transplantation - Curr Opin Ophthalmol 2002; 13:204-212
- 22.Tananuvat N, Martin T The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft – Cornea 2004; 23: 458-463
- 23.Luanratanakorn P, Ratanapakorn T, Suwan-Apichon O Randomized Controlled Study of Conjunctival Autograft versus Amniotic Membrane Graft in Pterygium Excision - Br J Ophthalmol 2006; 90: 1476-1480
- 24.Nakamura T, Inatomi T, Sekiyama E, et al Novel clinical application of sterilized, freeze-dried amniotic membrane to treat patients with pterygium - Acta Ophthalmol Scand 2006; 84:401-405
- 25.Solomon A, Pires RTF, Tseng SCG Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia – Ophthalmology 2001; 108: 449-460
- 26.Fernandes M, Sangwan VS, Bansal AK, et al Outcome of pterygium surgery: analysis over 14 years – Eye 2005; 19: 1182-1190
- 27.Sangwan VS, Murthy SI, Bansal AK, et al Surgical treatment of chronically recurring pterygium - Cornea. 2003; 22: 63-65
- 28.Koranyi G, Seregard S, Kopp ED The cut-and-paste method for primary pterygium surgery: long-term follow-up - Acta Ophthalmol Scand 2005; 83: 298-301
- 29.Uy HS, Reyes JM, Flores JD et al. Comparison of fibrin glue and sutures for attaching conjunctival autografts after pterygium excision – Ophthalmology 2005; 112: 667-671

30. Marticorena J, Rodriguez-Ares MT, Tourino R et al. Pterygium surgery: conjunctival autograft using a fibrin adhesive - *Cornea*. 2006; 25: 34-36
31. Abraham LM, Selva D, Casson R et al. Mitomycin: clinical application in ophthalmic practice – *Drugs* 2006; 66: 321-340
32. Nakamura M, Yamamoto M DNA interstrand crosslinking agents and human ocular fibroblasts: differential sensitivity to mitomycin C and cisplatin – *Exp Eye Res* 1994; 59: 53-62
33. Frucht Pery J, Charalambos S, Ilsar M Intraoperative application of topical Mitomycin C for pterygium surgery – *ophthalmology* 1996; 103: 674-677
34. Frucht-Pery J, Rozenman Y Mitomycin C therapy for corneal intraepithelial neoplasia – *American Journal of Ophthalmology* 1994; 117: 164-168
35. Wilson MW, Hungerford JL, George SM et al. Topical mitomycin C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia – *American Journal of Ophthalmology* 1997; 124: 303-311
36. Heigle TJ, Stulting RD, Palay DA Treatment of recurrent conjunctival epithelial neoplasia with topical mitomycin C - *American Journal of Ophthalmology* 1997; 124: 397-399
37. Muratami M, Mori S, Kunitomo N Studies on the pterygium. V. Follow-up information of mitomycin C treatment - *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1967;71:351-358
38. Frucht Pery J, Ilsar M, Hemo I Single dosage of mitomycin C for prevention of recurrent pterygium: preliminary report – *Cornea* 1994; 13: 411-413
39. Cano-Parra J, Diaz-Llopis M, Maldonado MJ et al Prospective trial of intraoperative mitomycin C in treatment of primary pterygium – *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 439-441

40. Magdi H, Nabil M, Ashraf A et al Intraoperative mytomicin C versus postoperative topical mytomicin C drops for the treatment of pterygium – Ophthalmic Surg Lasers 1996; 27: 674-678
41. Gupta VP, Saxena T Comparison of single-drop mitomycin C regime with other mitomycin C regimes in pterygium surgery - Indian J Ophthalmol 2003; 51: 59-65
42. Mastropasqua L, Carpineto P, ciangaglini M et al. Long term results of intraoperative mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium – Br J Ophthalmol 1996; 80: 288-291
43. Rubinfeld RS, Stein RM Topical mitomycin C for pterygia: is single application appropriate? – Ophthalmic Surg Laser 1997; 28: 662-669
44. Singh G, Wilson MR, Foster CS Mytomicin eye drops as treatment for pterygium – Ophthalmology 1988; 95: 813-821
45. Rubinfeld RS, Poster RR, Stein RM et al. Serious complications of topical mitomycin C after pterygium surgery – Ophthalmology 1992; 99: 1647-1654
46. Mastropasqua L, Carpineto P, Ciangaglini M et al Effectiveness of intraoperative mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium – Ophthalmologica 1994; 208: 247-249

Questionario post-operatorio

1) Hai dolore nell'occhio operato?

- Mai
- A volte
- Spesso
- Sempre

2) Hai la sensazione di avere sabbia nell'occhio?

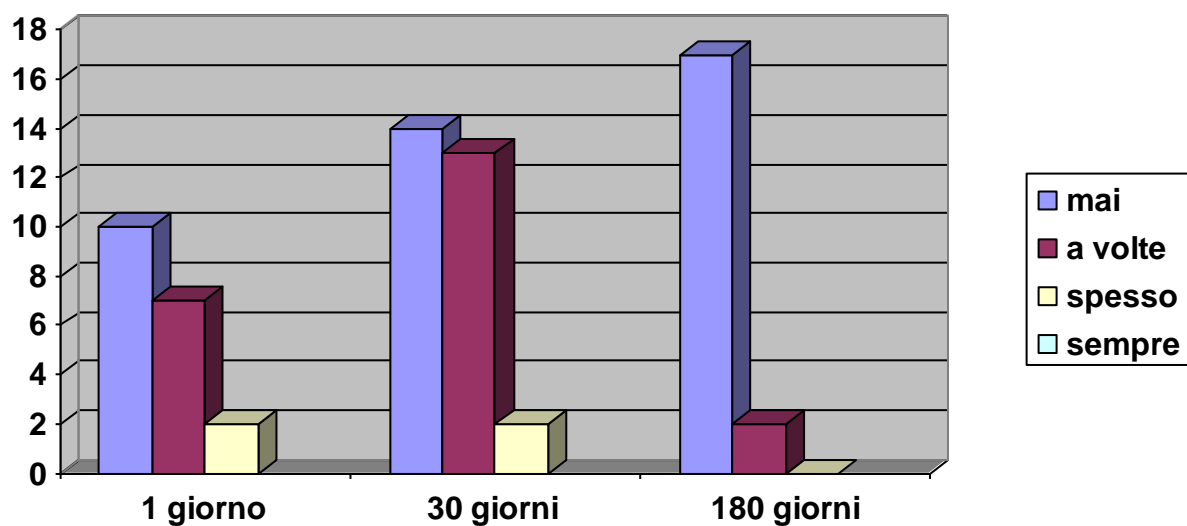
- Mai
- A volte
- Spesso
- Sempre

3) L'occhio operato ti lacrima?

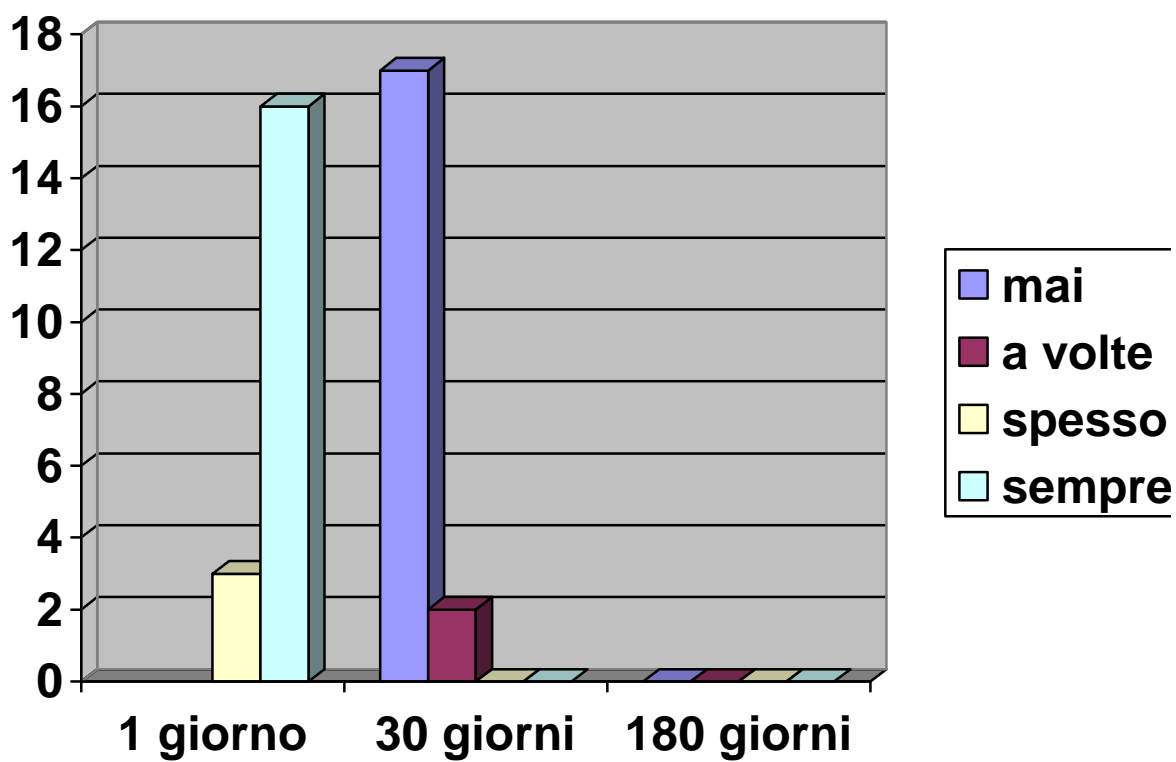
- Mai
- A volte
- Spesso
- Sempre

4) Senti qualche fastidio nell'occhio operato?

- Mai
- A volte
- Spesso
- Sempre



Tab 3: Questionario sulla sensazione di lacrimazione



Tab. 4: Questionario sulla sensazione di corpo estraneo

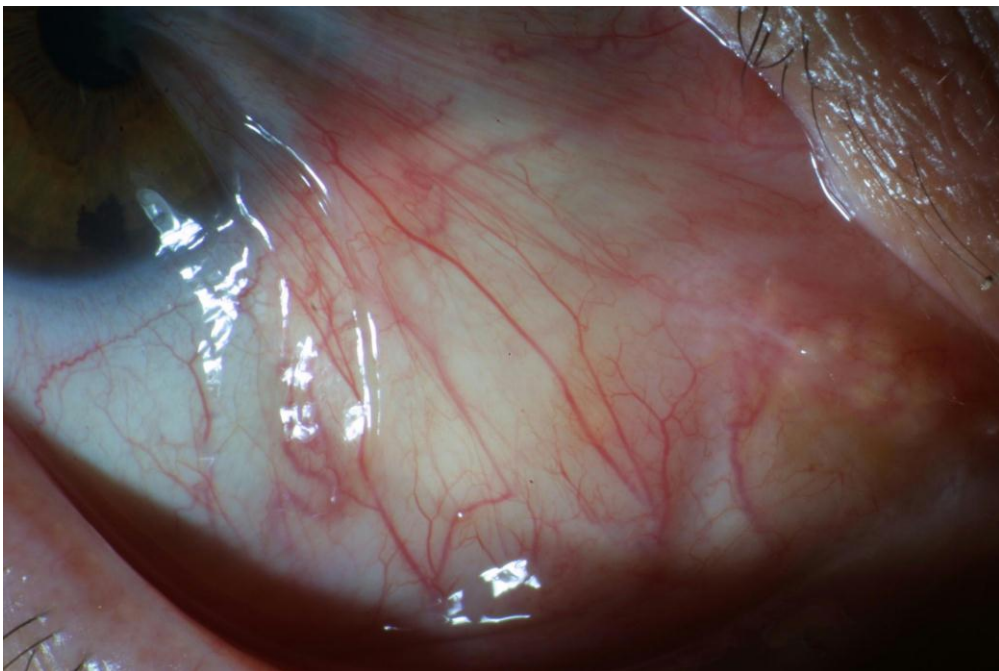
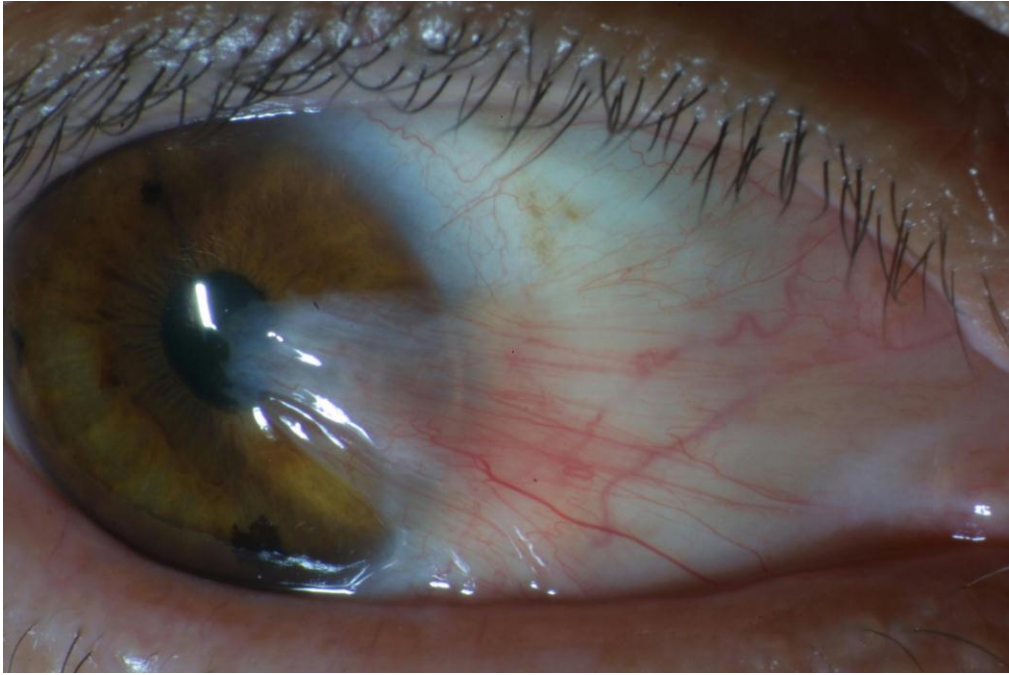


Figura 1-2: immagini preoperatorie del paziente A.K. con uno pterigio alla seconda recidiva

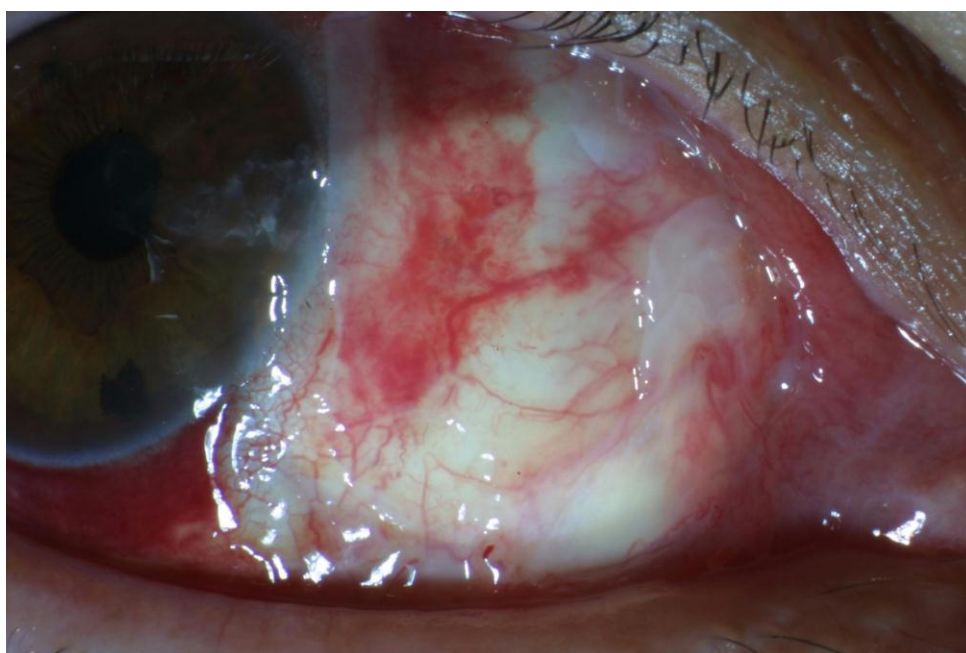


Figura 3: paziente A.K. nel primo giorno postoperatorio

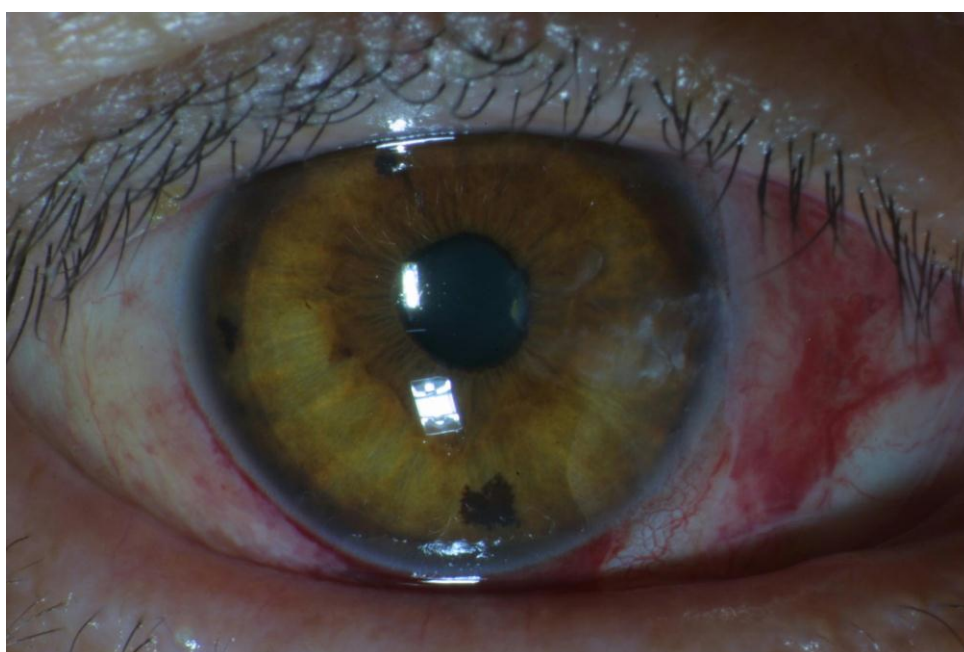


Figura 4: paziente A.K. a 7 giorni dalla rimozione dello pterigio

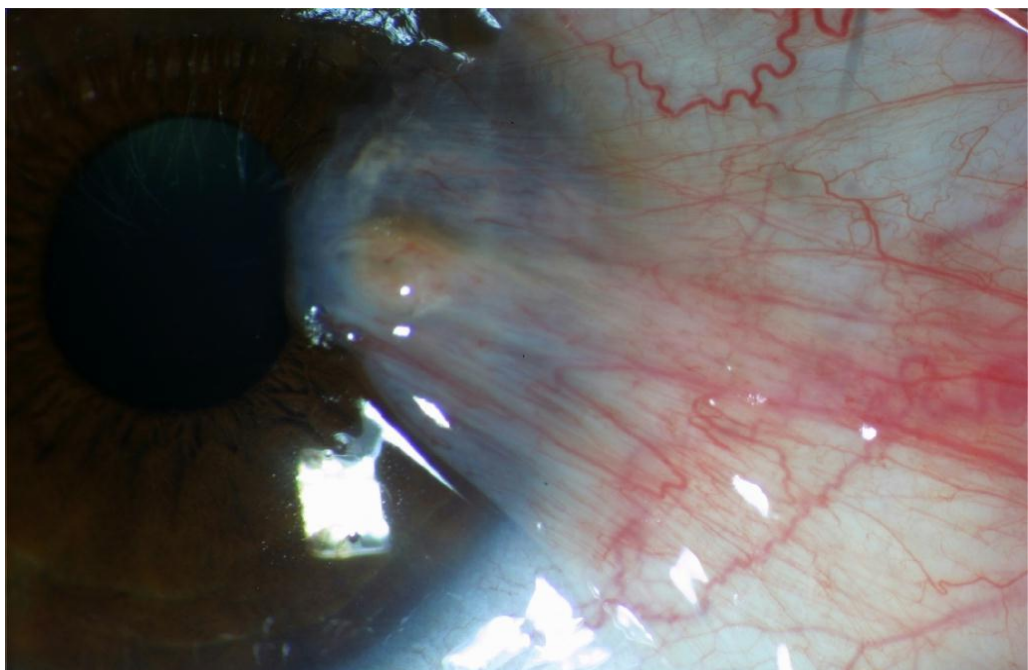
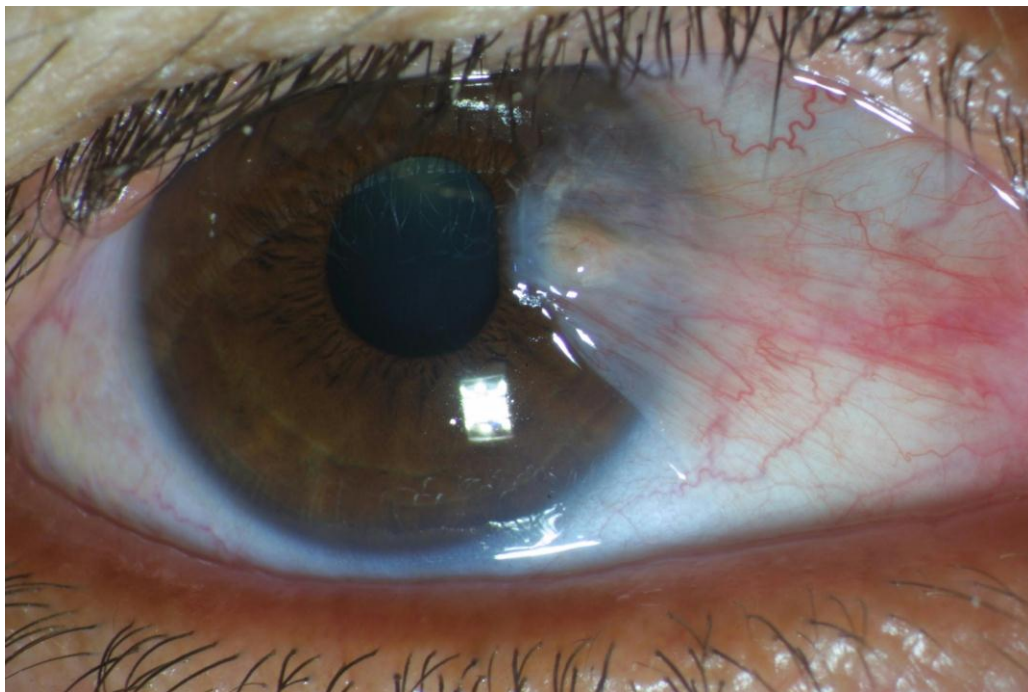


Figura 5-6: immagini preoperatorie del paziente N.D. con uno pterigio alla quarta recidiva

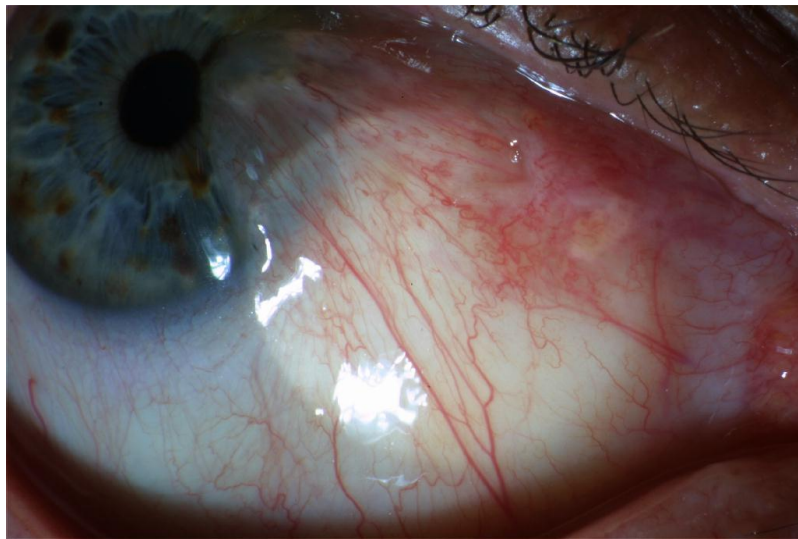


Figura 11: immagine preoperatoria pz L.B. con uno pterigio alla prima recidiva

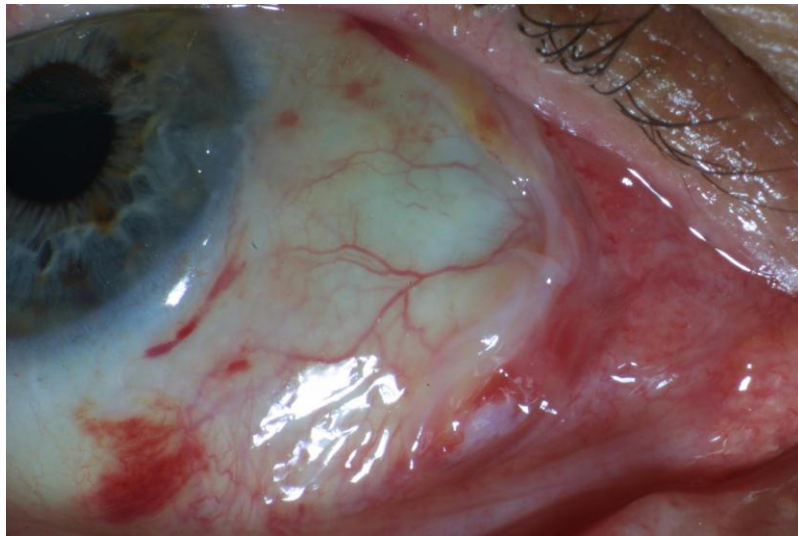


Figura 12: paziente L.B. ad 1 settimana dall'intervento di rimozione dello pterigio

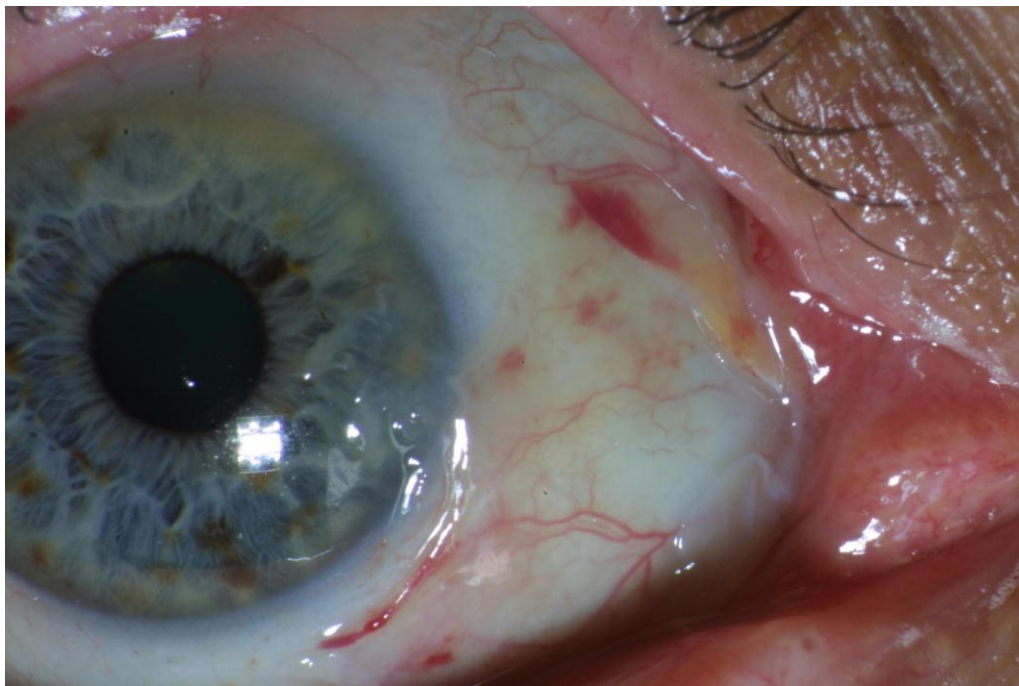


Figura 13: paziente L.B a 6 mesi dall'intervento